**ARAŞTIRMA MAKALESİ** **Türk Psikiyatri Dergisi 2018;29():**

*RESEARCH ARTICLE*

# Geniş Psikoz Fenotipinin COMT val158met ve BDNF val66met Polimorfizmleri ile İlişkisi

BASKIDA

Tolga BİNBAY[1], Umut KIRLI[2], Emre MISIR[3], Hayriye ELBİ[4], Bülent KAYAHAN[5], Hüseyin ONAY[6], Ferda ÖZKINAY[7], Marjan DRUKKER[8], Jim van OS[9], Köksal ALPTEKİN[10]

**ÖZET**

**Amaç:** Psikotik bozukluklar ile Katekol-O-metiltransferaz (COMT) val[158]met (rs4680) ve beyin kökenli nörotrofik faktör (Brain-derived neurotrophic factor; BDNF) val[66]met (rs6265) polimorfizmleri arasında ilişki olabileceği düşünülmektedir. Bu araştırmada genel toplumdan seçilmiş bir örneklemde eşik altı psikotik yaşantılardan şizofreniye geniş psikoz fenotipi boyunca bu polimorfizmlerin dağılımının incelenmesi amaçlanmıştır.

**Yöntem:** Örneklem, uzunlamasına bir izlem araştırması olan *Psikozlarda Gen-Çevre Etkileşimi İçin İzmir Akıl Sağlığı Araştırması*'na (TürkSch) dayanmaktadır ve psikotik yaşantı ve bozuklukların tarandığı bir genel toplum örneklemi içinden seçilen 437 kişiden oluşmaktadır. Geniş psikoz fenotipi, tarama ve klinik tanı görüşmelerine göre psikotik yaşantısı olmayanlar (n: 194), eşik altı psikotik yaşantısı olanlar (n: 87), psikotik yaşantısı olanlar (n: 104) ve şizofreni-benzeri bozukluk (n: 52) grupları olarak oluşturulmuştur. BDNF rs6265 genotiplendirmesi araştırmaya katılan tüm kişilerde ve COMT rs4680 genotiplendirmesi ise 366 kişide yapılmıştır.

**Bulgular**: Geniş psikoz fenotipi grupları arasında BDNF rs6265 ve COMT rs4680 polimorfizmleri açısından anlamlı farklılık bulunmamıştır. Sadece herhangi bir psikotik yaşantı bildirmeyenlere göre eşik altı psikotik yaşantı bildirenlerde BDNF rs6265 genotipinde met taşıyanların bulunma olasılığı anlamlılığa yakın düzeyde daha düşük bulunmuştur (p=0,08).

**Sonuç:** Geniş psikoz fenotipinin farklı basamakları ile BDNF rs6265 ve COMT rs4680 arasında bir ilişki bulunmaması altta yatan gen-gen etkileşimi, gen-çevre ve gen-gen-çevre etkileşimi gibi daha karmaşık mekanizmaların varlığıyla ilişkili olabilir.

**Anahtar Sözcükler:** Psikoz, şizofreni, COMT, BDNF, Genetik

**SUMMARY**

**The Association between the Extended Psychosis Phenotype and COMT val158met and BDNF val66met polymorphisms**

**Objective:** Psychotic disorders were previously associated with catechol-O-methyltransferase (COMT) val[158]met (rs4680) and brain-derived neurotrophic factor (BDNF) val[66]met (rs6265) polymorphisms. This article evaluates the association between COMT/BDNF polymorphisms and the extended psychosis phenotype which covers not only schizophrenia but also subclinical expressions of psychotic experiences.

**Method:** The participants of this study were part of the TürkSch (Izmir Mental Health *Survey* for Gene-Environment Interaction in Psychoses), a longitudinal study Psychotic experiences and disorders were screened 437. The extended psychosis phenotype was grouped into four: (1) no psychotic experiences (n: 194), (2) subclinical psychotic experiences (n: 87), (3) clinically relevant psychotic experiences (n: 104), and (4) schizophrenia-like disorders (n: 52). BDNF rs6265 was genotyped occurred in every participant whereas COMT rs4680 genotyping could be done on 366 individuals.

**Results**: There was no association between the extended psychosis phenotype and BDNF rs6265/COMT rs4680 polymorphisms. The frequency of met carriers in the BDNF rs6265genotype was slightly higher in individuals with subclinical psychotic experiences than in the group with no psychotic experiences, which was just below the significance level (p=0.08).

**Conclusion:** The lack of an association between different expression levels of the extended psychosis phenotype and the BDNF rs6265/COMT rs4680 polymorphism might be related to sample characteristics, underlying gene-gene, gene-environment and gene-environment-gene interactions.

**Keywords:** Psychosis, schizophrenia, COMT, BDNF, genetics

**Geliş Tarihi:** 20.09.2016 - **Kabul Tarihi:** 12.02.2018

[1]Doç., [10]Prof., Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, İzmir, [2]Uzm., Bölge Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Bölümü, Van. [2]Uzm., [8]Epidemiyolog, [9]Prof., Maastricht Üniversitesi Tıp Merkezi, Akıl Sağlığı ve Sinirbilim Okulu, Psikiyatri ve Psikoloji Bölümü, Maastricht, Hollanda. [3]Uzm., Şehir Hastanesi, Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Bölümü, Yozgat. [4, 5]Prof., Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, İzmir. [6, 7]Prof., Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, İzmir. [9]Kraliyet Koleji, Psikiyatri Enstitüsü, Psikoz Araştırmaları Bölümü, Londra, İngiltere. [9]Rudolf Magnus Beyin Merkezi, Psikiyatri Bölümü, Utrecht Üniversitesi, Hollanda.

Doç., Tolga Binbay, **e-posta:** *tolga.binbay@deu.edu.tr*

https://www.doi.org/10.5080/u19426

## GİRİŞ

Şizofreni ve benzeri psikotik bozukluklar, temel olarak sanrı ve varsanıların görüldüğü, etiyolojisi tam olarak bilinmeyen psikiyatrik sorunlardır (van Os ve Kapur 2009). Genetik yatkınlık, hastalıktaki en önemli risk etkenidir ama yatkınlığın hastalığa dönüşmesinde çevresel etkenlerin de önemli olduğu düşünülmektedir (van Os ve ark. 2010, van Winkel ve ark. 2010). Psikotik bozukluklarda görülen sanrı ve varsanı gibi belirtilerin daha hafif biçimleri (psikotik yaşantılar) genel toplumda gözlenebilmektedir (Linscott ve van Os 2013). Psikotik bozukluklar ile eşik altı psikotik yaşantılar arasında yaygınlık, fenomenoloji ve işlevsellikte bozulma açısından bir süreklilik olduğu kadar risk etkenleri açısından da bir süreklilik bulunmaktadır (Binbay ve ark. 2012b, Linscott ve van Os 2013). Özellikle ergenlik döneminde artan eşik altı psikotik yaşantılar zaman içinde kaybolabilmekte ya da kalıcı hale gelerek sonraki psikotik bozukluk gelişimi için öngörücü bir etkene dönüşmektedir (Cougnard ve ark. 2007, Kaymaz ve van Os 2010, Kelleher ve ark. 2010, van Os 2014).

Geniş psikoz fenotipi, bir ucunda gelip geçici psikotik yaşantıların (örneğin birkaç kez ses duyar gibi olma, arkasından konuşulduğunu düşünme ama bu tür yaşantılar nedeniyle herhangi bir sıkıntı yaşamama, yardım arama ihtiyacı içinde olmama) diğer ucunda ise şizofreni ve benzeri psikotik bozuklukların yer aldığı bir yelpazedir (Kaymaz ve van Os 2010, Binbay ve ark. 2012b, Linscott ve van Os 2013). Geniş psikoz fenotipinin farklı görünümleri de muhtemelen gen-çevre etkileşimi sonucunda ortaya çıkmaktadır (Cougnard ve ark. 2007, van Os ve ark. 2010, van Winkel ve ark. 2010). Gelip geçici psikotik yaşantıların tekrarlaması, kalıcılaşması ve psikotik bozukluğa dönüşümünde etkisi olan genleri incelemek psikotik bozuklukları anlamak için önem taşımaktadır (Kaymaz ve van Os 2010, Kelleher ve ark. 2010, van Os 2014).

Psikotik yaşantılar ve bozukluklarla ilgili olabilecek genler arasında katekol-o-metil transferaz (COMT) ve beyin kökenli nörotrofik faktör (BDNF) de yer almaktadır (Fan ve ark. 2005, Munafo ve ark. 2005, Williams ve ark. 2007, Okochi ve ark. 2009, Notaras ve ark. 2015a, Notaras ve ark. 2015b).

### BDNF val$^{66}$met ve psikoz ilişkisi

BDNF'nin sinir hücrelerinin farklılaşması, büyümesi, işlevlerini sürdürmesi gibi nörogelişimsel süreçlerde, sinaptik regülasyonda ve bilişsel işlevlerde önemli rolü vardır (Numakawa ve ark. 2010, Bekinschtein ve ark. 2008). BDNF val$^{66}$met polimorfizmi (rs6265) pro-BDNF dizisinde, 196. nükleotidde guanin yerine alanin gelmesi ile oluşur (Egan ve ark. 2003). Bu değişiklik aminoasit dizisinde değişikliğe yol açar ve valin yerine metionin gelir. Bu polimorfizm BDNF etkinliğini değiştirmez ama hücre içinde pro-BDNF'nin taşınması ve hücreden salınması etkilenir (Egan ve ark. 2003, Soliman ve ark. 2010).

BDNF val$^{66}$met polimorfizmi ile şizofreni arasındaki ilişkiyi inceleyen araştırmaların bulguları çelişkilidir (Kawashima ve ark. 2009, Notaras ve ark. 2015b, Kheirollahi ve ark. 2016). Şizofreni ile doğrudan ilişkili olmasa bile hastalık başlangıç yaşını, ortaya çıkan belirtileri, tedavi yanıtını, bilişsel işlevleri ve beyin yapısını muhtemelen etkilemektedir (Notaras ve ark. 2015b). Ayrıca şizofreniye katkıda bulunan bazı gen-çevre etkileşimlerinde de bulunabilir (van Winkel ve ark. 2010, Buckley ve ark. 2011). Bu polimorfizm eşik altı psikotik yaşantılarla da ilişkili olabilir (Simons ve ark. 2009, Alemany ve ark. 2011).

### COMT val$^{158}$met ve psikoz ilişkisi

Ekstranöronal dopaminin metabolizmasından sorumlu olan COMT prefrontal kortekste dopamin ve diğer katekolaminlerin ana düzenleyicisidir (Hong ve ark. 1998, Kapur 2003). Kromozom 22q11 allelinde bulunan COMT geni hipokampus ve prefrontal kortekste yoğun olarak eksprese edilmektedir (Lachman ve ark. 1996a, Lachman ve ark. 1996b). Beyinde özellikle şizofreni patofizyolojisinde önemli yeri olan prefrontal kortekste, COMT'un dopamin işleyişi üzerine önemli etkileri bulunmaktadır (Tunbridge ve ark. 2004).

COMT val$^{158}$met polimorfizmi (rs4680) genin 4. ekzonunda valin yerine metiyonin geçmesiyle oluşur (Lachman ve ark. 1996b, Chen ve ark. 2004). Val allelinin enzimatik aktivitesinin %40 fazla olduğu ve bunun da prefrontal kortekste daha az dopamin seviyesine neden olduğu gösterilmiştir (Chen ve ark. 2004). Dopamin seviyesindeki azalmanın, bilgi işleme süreçlerinde bozulma ve sonuç olarak da psikotik belirti gelişimi ile ilişkili olabileceği öne sürülmüştür (Weinberger 2002, Kapur 2003). Öte yandan dopamin seviyesi ile frontal lob etkinlikleri arasında ters U şekilli bir ilişki bulunmaktadır ve buna göre COMT, frontal lob işleyişi üzerine dar bir pencere içinde olumlu etkide bulunmaktadır (Winterer ve Weinberger 2004, Howes ve ark. 2004). Bu nedenle psikoz için COMT polimorfizmi tek başına yeterli olmamaktadır, frontal işleyiş de önem taşımaktadır.

Psikotik bozukluklar ya da psikotik yaşantılar ile COMT ve/veya BDNF polimorfizmleri arasındaki ilişkiyi inceleyen bir dizi araştırma bulunmaktadır (Simons ve ark. 2009, Pelka-Wysiecka ve ark. 2013, Ramsay ve ark. 2013). Ancak geniş psikoz fenotipinin sendromal klinik ucundan eşik altı yaşantılara kadar farklı görünümlerini içeren bir örneklemde söz konusu genlerin dağılımını inceleyen bir araştırma bulunmamaktadır.

Bu makalede genel toplumdan seçilmiş bir örneklemde geniş psikoz fenotipi boyunca COMT val$^{158}$met ve BDNF val$^{66}$met polimorfizmlerinin dağılımı incelenmiştir.

## YÖNTEM

Araştırma verileri Psikozlarda Gen-Çevre Etkileşimi İçin İzmir Akıl Sağlığı Araştırması (TürkSch) kapsamında elde edilmiştir (Binbay ve ark. 2011). TürkSch geniş psikoz fenotipinin altında yatan bireysel, sosyal (yerleşim birimi düzeyi, ailevi) ve genetik değişkenlerin değerlendirilmesi için yürütülen uzunlamasına bir izlem araştırmasıdır (Binbay ve ark. 2011, Binbay ve ark. 2012b, Topuzoglu ve ark. 2015). Genel toplum örneklemine dayanan TürkSch kapsamında geniş psikoz fenotipi ve çeşitli psikiyatrik belirtiler 2008 (T1) ve 2014 (T2) yıllarında olmak üzere iki kez taranmıştır (Elbi ve ark. 2016). Her iki tarama döneminde genetik inceleme için örneklem içinden kan örnekleri alınmış ve genetik analiz için kullanılmıştır. Bu makalede yer alan veriler bu alt örnekleme ve genetik analizlere dayanmaktadır.

### Araştırma deseni

Araştırma, Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu tarafından onaylandı ve katılımcılardan yazılı bilgilendirilmiş onam alındı. Çok aşamalı bir örnekleme yöntemi uygulanarak İzmir büyükşehir alanı içinde yer alan 6000 adres Türkiye İstatistik Kurumu (TÜİK) tarafından rastgele seçildi ve görüşmeciler tarafından 2008 ve 2014 yıllarında ziyaret edildi. İlk tarama görüşmesinde (T1) 15-64 yaş arasında 4011 kişiye ulaşıldı (Binbay ve ark. 2011). Bu kişilerden 2185'i ile ikinci tarama sırasında (T2) yeniden görüşme yapıldı (Elbi ve ark. 2016). Görüşmelerde psikotik yaşantıların yanısıra demografik, ailevi ve sosyal özellikler, sigara, alkol ve madde kullanımı, depresyon, mani, travmatik yaşam olayları ve psikiyatrik sorunlar için sağlık hizmeti kullanım özellikleri sorgulandı (Binbay ve ark. 2011, Elbi ve ark. 2016).

Geniş psikoz fenotipi içindeki genetik özelliklerin incelenmesi için olgular (geniş psikoz fenotipinin farklı görünümleri: klinik bozukluktan eşik altı yaşantıya) ve kontroller (herhangi bir psikotik yaşantı bildirmeyenler) ilk tarama görüşmesinin (T1) yapıldığı genel toplum örneklemi içinden seçilmiştir.

### Tarama ve tanı aracı

Araştırmada psikotik yaşantılar Uluslararası Bileşik Tanı Görüşmesi (UBTG) 2.1 (Andrews ve Peters 1998) ile taranmıştır. UBTG 2.1 ölçeğinin Türkçe geçerlik ve güvenirlik çalışması Kılıç ve Göğüş tarafından 1997 yılında yapılmıştır (Kılıç ve Göğüş 1997). UBTG, Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından geliştirilen tam yapılandırılmış bir görüşmedir (Robins ve ark. 1988). Geniş psikoz fenotipi, psikotik yaşantıların sıklığı, neden olduğu zorlanma, yardım arayışı ve işlevsellikteki bozulmaya göre oluşturulmuştur. Bu amaçla UBTG psikoz modülünde (G bölümü) yer alan ve sanrıları, varsanıları sorgulayan her bir soru yaşantının bulunduğunu ya da bulunmadığını belirtecek şekilde ikili olarak kodlanmıştır. Bildirilen her bir yaşantı için ek olarak ne sıklıkta olduğu, ne kadar sürdüğü, olası nedenler (örn. madde kullanımı), neden olduğu zorlanma, yardım arayışı ve işlevsellikte bozulma sorgulanmıştır. Her bir yaşantı için yapılan bu sorgulamalar sonucunda psikotik yaşantı şiddet puanı (0-7 arasında) oluşturulmuştur (Binbay ve ark. 2011, Binbay ve ark. 2012b).

Geniş psikoz fenotipinin klinik görünümleri için psikotik yaşantı şiddet puanı temelli bir algoritma oluşturuldu (Binbay ve ark. 2011). Buna göre psikotik yaşantı şiddet puanı 3'ün üstünde olanlar, psikotik belirtilerin de görülebildiği duygudurum bozuklukları bildirenler, antipsikotik ilaç kullananlar ya da görüşmeci tarafından olası olgu olarak bildirilenler olası psikotik bozukluk olgusu olarak tanımlandı. Bu kişilerin tamamına klinik görüşme yapılmak üzere yeniden ulaşılması hedeflendi ve tekrar iletişime geçildi. Kabul edenlere hastanede ya da evlerinde DSM-IV Tanısı için Yapılandırılmış Klinik Görüşme (SCID-I) uygulandı (First ve ark. 1995, Çorapçıoğlu ve ark. 1999). Klinik değerlendirme görüşmeleri Ocak 2008 ve Ocak 2009 arasında bir psikiyatrist ve/veya klinik deneyimi olan bir psikolog tarafından tamamlandı.

### Örneklem

Genotiplendirmenin yapıldığı örneklem dört gruptan oluşmaktadır: (i) psikotik yaşantısı olmayan kontrol grubu, (ii) eşik altı psikotik yaşantısı olanlar, (ii) psikotik yaşantısı olanlar ve (iii) DSM-IV şizofreni ve benzeri psikotik bozukluklar grubu.

4011 kişilik ana örneklemde 2980 (%74,3) kişide herhangi bir psikotik yaşantı saptanmadı. Örneklemin %15,6'inde (n: 625) eşik altı psikotik yaşantı, %7,6'sında (n: 307) psikotik yaşantı ve %2,5'inde (n: 99) ise DSM-IV'e göre psikotik belirtilerin görüldüğü bir bozukluk (şizofreni ve benzeri psikotik bozukluklar, afektif psikozlar, madde ve tıbbi duruma bağlı psikozlar) saptandı (Binbay ve ark. 2012a). Genotiplendirme için son grubun içinden DSM-IV şizofreni ve diğer psikotik bozukluk kategorisi tanısı olan 57 kişiden 52'sine ulaşılabilmiştir. Bu kişilere SCID-I uygulanmış ve kan örneği alınmıştır. Diğer gruplarda yer alan kişilerin psikotik bozukluk olgularıyla yaş ve cinsiyet açısından eşleştirilmiş olması hedeflenmiştir.

Bu doğrultuda ana örneklemde herhangi bir psikotik yaşantısı olmayan kişilerin %6,5'ine (n: 194), eşikaltı psikotik yaşantısı olanların %14,1'ine (n: 87) ve psikotik yaşantısı olanların %33,9'una (n: 104) ulaşıldı. Öte yandan klinik görüşmesi yapılsa bile kan örneği vermek istemeyen 34 kişi (5 şizofreni ve diğer psikotik bozukluk, 12 herhangi bir psikotik yaşantısı olmayan, 10 eşik altı psikotik yaşantısı olan ve 7 psikotik yaşantısı olan) ise bu çalışmaya alınmamıştır. Eşik altı yaşantısı olanlar ve psikotik yaşantı gruplarında ise ulaşılanlar ile ulaşılamayanlar karşılaştırıldığında, cinsiyet ve medeni durum açısından fark saptanmazken bu araştırmaya katılanların

**Tablo 1**. Psikoz Fenotiplerine Göre Örneklemin Demografik ve Klinik Özellikleri.

| | Psikoz Olmayan (n: 194) | | Eşikaltı Psikotik Yaşantı (n: 87) | | Psikotik Yaşantı (n: 104) | | Şizofreni ve Diğer Psikotik Bozukluk (n: 52) | | Toplam | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | **n** | **%** | **n** | **%** | **n** | **%** | **n** | **%** | **n** | **%** | **İstatistik** | **p** |
| Cinsiyet | | | | | | | | | | | | |
| Erkek | 91 | 47,0 | 37 | 42,5 | 33 | 31,7 | 27 | 52 | 188 | 43,0 | $\chi^2$: 8,29 | 0,040 |
| Kadın | 103 | 53,0 | 50,0 | 57,5 | 71,0 | 68,3 | 25,0 | 48,8 | 249 | 57,0 | | |
| Eğitim | | | | | | | | | | | | |
| ≤8 yıl | 111 | 57,2 | 58 | 66,7 | 71 | 68,3 | 35 | 67,3 | 275 | 63,0 | $\chi^2$: 4,93 | 0,177 |
| >8 yıl | 83 | 42,8 | 28 | 33,3 | 33 | 31,7 | 17 | 32,7 | 162 | 37,0 | | |
| Medeni Durum | | | | | | | | | | | | |
| Evli | 136 | 70,1 | 56 | 64,4 | 62 | 59,6 | 25 | 48,1 | 279 | 63,9 | $\chi^2$: 10,18 | 0,117 |
| Bekâr | 43 | 22,2 | 21 | 24,1 | 29 | 27,9 | 19 | 36,5 | 112 | 25,6 | | |
| Boşanmış | 15 | 7,7 | 10 | 11,5 | 13 | 12,5 | 8 | 15,4 | 46 | 10,5 | | |
| Sosyal Güvence | | | | | | | | | | | | |
| Emekli sandığı | 38 | 19,6 | 10 | 11,5 | 8 | 7,7 | 8 | 15,4 | 64 | 14,6 | $\chi^2$: 12,15 | 0,059 |
| Yeşil kart | 16 | 8,3 | 12 | 13,8 | 15 | 14,4 | 9 | 17,3 | 52 | 11,9 | | |
| SSK/Bağkur | 140 | 72,1 | 65 | 74,7 | 81 | 77,9 | 35 | 67,3 | 321 | 73,5 | | |
| Çalışma Durumu | | | | | | | | | | | | |
| Çalışıyor | 71 | 36,6 | 25 | 28,7 | 38 | 36,5 | 12 | 23,1 | 146 | 33,4 | $\chi^2$: 8,94 | 0,443 |
| İşsiz | 15 | 7,7 | 12 | 13,8 | 8 | 7,7 | 7 | 13,5 | 42 | 9,6 | | |
| Emekli | 38 | 19,6 | 18 | 20,7 | 15 | 14,5 | 10 | 19,2 | 81 | 18,5 | | |
| İstihdam dışı | 70 | 36,1 | 12 | 36,8 | 43 | 41,3 | 23 | 44,2 | 168 | 38,4 | | |
| Ailede psikiyatrik hastalık | | | | | | | | | | | | |
| Yok | 134 | 69,1 | 49 | 56,3 | 66 | 63,5 | 30 | 57,7 | 279 | 63,8 | $\chi^2$:17,593 | 0,007 |
| Var, SPB | 44 | 22,7 | 33 | 37,9 | 30 | 28,8 | 11 | 21,2 | 118 | 27,0 | | |
| Var, CPB | 16 | 8,2 | 5 | 5,8 | 8 | 7,7 | 11 | 21,1 | 40 | 9,2 | | |
| Klinik görüşme sonucu* | | | | | | | | | | | | |
| Tanı yok | 85 | 43,8 | 20 | 23,0 | 8 | 7,7 | - | - | | | | |
| Depresif Bozukluklar | 71 | 36,6 | 53 | 60,9 | 65 | 62,5 | 9 | 17,3 | | | | |
| Bipolar Bozukluk | 11 | 5,7 | 4 | 4,6 | 12 | 11,5 | - | - | | | | |
| Anksiyete Bozuklukları | 17 | 8,8 | 6 | 6,9 | 11 | 10,6 | 6 | 11,5 | | | | |
| Diğer | 10 | 5,1 | 4 | 4,6 | 8 | 7,7 | 7 | 13,5 | | | | |
| | **Ort.** | **SS** | **Ort.** | **SS** | **Ort.** | **SS** | **Ort.** | **SS** | **Ort.** | **SS** | | |
| Yaş | 45,3 | 12,9 | 44,7 | 13,3 | 42,3 | 13,7 | 44,3 | 12,6 | 44,3 | 13,2 | F(3, 433): 0,73 | 0,866 |

SPB: Sık görülen psikiyatrik bozukluk (depresyon, anksiyete bozukluğu, somatizasyon bozukluğu, konversiyon bozukluğu vb.); CPB: Ciddi psikiyatrik bozukluk (şizofreni, bipolar bozukluk, diğer psikotik bozukluklar); Ort: Ortalama; SS: Standart Sapma; * Klinik görüşme için DSM-IV Tanısı için Yapılandırılmış Klinik Görüşme (SCID-I) kullanılmıştır. Birden fazla psikiyatrik eş tanıları olan kişiler için başat psikiyatrik sorun kodlanmıştır. Öte yandan DSM-IV tanısı şizofreni ve diğer psikotik bozukluk olan kişilerden eş tanısı olanlara da tabloda yer verilmiştir. Depresif bozukluklar majör depresif bozukluk ve distimik bozukluğu; bipolar bozukluk bipolar II bozukluk, siklotimik bozukluk ve başka türlü adlandırılamayan bipolar bozukluğu; anksiyete bozukluğu genelleşmiş anksiyete bozukluğunu, panik bozukluğu, travma sonrası stres bozukluğunu; diğer kısmı ise alkol-madde kötüye kullanımı ve bağımlılıkları, somatoform bozuklukları içermektedir.

ortalama yaşı her iki grupta anlamlı olarak daha yüksekti (sırasıyla ortalama yaş 34,4 ve 44,7; 35,4 ve 42,3 şeklindeydi).

### Genetik Analiz

Kan örneği almanın insan kaynağı ve gönüllülükle ilgili zorlukları nedeniyle T1'de görüşülen her kişiden değil gönüllü olanlardan kan örneği alınmıştır ve alınan 2 cc EDTA'lı kandan DNA izolasyonu gerçekleştirilmiştir. Geniş psikoz fenotipi boyunca COMT val$^{158}$met (rs4680) ve BDNF val$^{66}$met (rs6265) polimorfizmleri için ilgili gen bölgeleri uygun primerler kullanılarak çoğaltılmıştır. Ardından RFLP (restriction fragment length polymorphism) yöntemi kullanılarak analiz yapılmış ve örneklemde ilgili genler için üç farklı genotip oranları hesaplanmıştır. Her iki gen için Val/Val, Val/Met ve Met/Met genotipleri elde edilmiştir. BDNF genotiplerinde Met taşıyıcıları az sayıda olduğu için gruplama Val/Val ve Met+ (homozigot ya da heterozigot) olarak oluşturulmuştur. BDNF rs6265 genotiplendirmesi genetik araştırmaya katılan tüm kişilerde (n: 437) yapılırken COMT rs4680 genotiplendirmesi ise bütçe kısıtlılıkları nedeniyle 366 kişide yapılmıştır.

### İstatistik

Araştırmanın istatistiksel analizleri STATA 12.0 (StataCorp 2011) versiyonu ile yapılmıştır. Gruplardaki allel ve genotip sıklığındaki farklılıklar ve Hardy-Weinberg eşitliği $\chi^2$ testi kullanılarak değerlendirilmiştir. Verilerin normal dağılıma uygunluğu için Kolmogorov-Smirnov testi ile değerlendirilmiştir. Bağımsız kategorik değişkenler arasındaki ilişki için $\chi^2$, sürekli değişkenler arasındaki ilişki için t testi, çoklu değişkenler arası ilişki için lineer ya da lojistik regresyon analizi kullanılmıştır. Hesaplanan olasılıklar oranları (OO) ya da katsayılar (β) %95 güven aralıkları (GA) ile verilmiştir. Bu makalede psikoz fenotipinin sürekliliği istatistiksel değil fenomenolojik bir özellik olarak kullanılmıştır. Bu nedenle psikozu fenotipi, sürekli değişken yerine farklı psikoz görünümlerinden oluşan alt gruplar olarak kategorik değişkenlerden oluşmuştur. Bu nedenle de lineer regresyon yerine lojistik regresyon kullanılmıştır. Regresyon analizinde karşılaştırılan gruplar Psikotik yaşantısı olmayanlara göre Eşikaltı Psikotik Yaşantı, Psikotik Yaşantı ve Şizofreni şeklinde oluşmuştur. Bütün istatistiksel testlerde en düşük anlamlılık düzeyi 0,05 olarak alınmıştır.

## BULGULAR

Araştırma gruplarının sosyodemografik ve klinik görüşme özellikleri tablo 1'de yer almaktadır. Geniş psikoz fenotipini oluşturan gruplar arasında cinsiyet ve ailede psikiyatrik hastalık öyküsü dışında diğer sosyodemografik özellikler açısından fark bulunmamaktaydı. Şizofreni ve benzeri psikotik bozukluk grubu dışındaki diğer gruplarda kadın sayısı erkek sayısına göre anlamlı olarak fazlaydı ($\chi^2$: 8,29 ; p=0,040). Herhangi bir psikotik yaşantı bildirmeyenlere göre psikoz fenotipinin her üç basamağında ailede herhangi bir psikiyatrik hastalık öyküsü daha yüksekti. Şizofrenik psikoz grubunda ailede ciddi psikiyatrik hastalık öyküsü hem psikoz fenotipinde yer almayanlara hem de eşik altı psikoz fenotiplerine göre daha yüksekti ($\chi^2$:17,593; p=0,007).

Geniş psikoz fenotipi boyunca örneklemin COMT ve BDNF genotip özellikleri tablo 2'de yer almaktadır. Tüm gruplarda BDNF rs6265 genotipleri arasında en yaygın olanı val/val genotipiydi. Met/met genotipi ise en az yaygın olandı. Geniş psikoz fenotipi grupları arasında BDNF rs6265 genotipleri açısından anlamlı farklılık bulunmamaktaydı. Tüm gruplarda

**Tablo 2**. Psikoz Fenotiplerine Göre Örneklemin COMT ve BDNF Genotiplerinin Dağılımı.

| | Psikoz Olmayan (n: 194) | | Eşikaltı Psikotik Yaşantı (n: 87) | | Psikotik Yaşantı (n: 104) | | Şizofreni ve Diğer Psikotik Bozukluk (n: 52) | | Toplam | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | N | % | N | % | N | % | N | % | N | % | İstatistik | p |
| BDNF rs6265 | | | | | | | | | | | | |
| GG (Val/Val) | 127 | 65,5 | 66 | 75,9 | 77 | 74,0 | 35 | 67,3 | 305 | 69,8 | $\chi^2$:4,94 | 0,551 |
| GA (Val/Met) | 59 | 30,4 | 19 | 21,8 | 24 | 23,1 | 14 | 26,9 | 116 | 26,5 | | |
| AA (Met/Met) | 8 | 4,1 | 2 | 2,3 | 3 | 2,9 | 3 | 5,8 | 16 | 3,7 | | |
| Toplam | 194 | 100 | 87 | 100 | 104 | 100 | 52 | 100 | 437 | 100 | | |
| COMTrs4680* | | | | | | | | | | | | |
| GG (Val/Val) | 61 | 41,2 | 37 | 48,0 | 40 | 44,9 | 22 | 42,3 | 160 | 43,7 | $\chi^2$: 2,40 | 0,879 |
| GA (Val/Met) | 48 | 32,4 | 26 | 33,8 | 29 | 32,6 | 19 | 36,5 | 122 | 33,3 | | |
| AA (Met/Met) | 39 | 26,4 | 14 | 18,2 | 20 | 22,5 | 11 | 21,2 | 84 | 23,0 | | |
| Toplam | 148 | 100 | 77 | 100 | 89 | 100 | 52 | 100 | 366 | 100 | | |

**Tablo 3**. Psikotik Yaşantı Bildirmeyeneler Göre Psikoz Fenotiplerinin COMT ve BDNF Genotip Özellikleri ile İlişkisi.

| | Eşikaltı Psikotik Yaşantı | | | Psikotik Yaşantı | | | Şizofreni ve Diğer Psikotik Bozukluk | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | OO* | %95 GA | p | OO* | %95 GA | p | OO* | %95 GA | p |
| BDNF rs6265 | | | | | | | | | |
| GG (Val/Val) | ref | - | - | ref | - | - | ref | - | - |
| GA+AA** (Met+) | 0,6 | (0,3-1,1) | 0,08 | 0,7 | (0,4-1,2) | 0,15 | 0,9 | (0,5-1,8) | 0,79 |
| COMT rs4680* | | | | | | | | | |
| GG (Val/Val) | ref | - | - | ref | - | - | ref | - | - |
| GA (Val/Met) | 0,9 | (0,5-1,6) | 0,73 | 0,9 | (0,5-1,7) | 0,81 | 1,1 | (0,5-2,2) | 0,80 |
| AA (Met/Met) | 0,6 | (0,8-1,2) | 0,14 | 0,7 | (0,4-1,5) | 0,39 | 0,8 | (0,3-1,8) | 0,52 |

* Yaş ve cinsiyet için düzeltilmiştir. ** Met taşıyıcıları az sayıda olduğu için gruplama Val/Val ve Met+ (homozigot ya da heterozigot) olarak oluşturuldu.
OO: Olasılıklar oranı; GA: Güven aralığı.

COMT rs4680 genotipleri arasında da en yaygın olanı val/val kodlayan genotipiydi. Geniş psikoz fenotipi grupları arasında COMT rs4680 genotipleri açısından anlamlı farklılık bulunmamaktaydı.

Psikotik yaşantı bildirmeyenlere göre psikoz fenotiplerinin COMT ve BDNF genotipleri ile ilişkisi tablo 3'te yer almaktadır. BDNF met/met genotip grubu küçük olduğu için (n: 16) bu grup val/met alt grubu ile "met taşıyıcı" olarak birleştirilmiş ve analize bu grup içinde dâhil edilmiştir. Genotipler ile psikoz fenotipleri arasındaki ilişki için regresyon modeline yaş ve cinsiyet de eklenmiştir. Yapılan regresyon analizi sonucunda genotipler ile farklı psikoz fenotipleri arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (Tablo 3). Sadece herhangi bir psikotik yaşantı bildirmeyenlere göre eşik altı psikotik yaşantı bildirenlerde BDNF rs6265 polimorfizmi için genotipinde metionin kodlayan allel taşıyanların bulunma olasılığı daha düşüktü ve istatistiksel anlamlılığa yakındı (OO: 0,6; %95 GA: 0,3-1,1; p: 0,08).

## TARTIŞMA

Bu araştırmada, geniş psikoz fenotipi ile COMT val$^{158}$met ve BDNF val$^{66}$met polimorfizmleri arasındaki ilişki incelenmiştir. Birçok farklı makalede psikotik yaşantılar ile çeşitli genetik polimorfizmler arasındaki ilişki incelenmiş olsa da bu araştırma, aynı örneklem içinde psikotik yaşantısı olmayanlarla geniş psikoz fenotipinin farklı görünümlerini değerlendiren ilk araştırmadır. Araştırmada BDNF val$^{66}$met ve COMT val$^{158}$met polimorfizmi ile geniş psikoz fenotipi arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır.

BDNF val$^{66}$met polimorfizminde val alleli taşıyıcılarında artmış şizofreni riskini gösteren çalışmalar bulunmakla birlikte (Muglia ve ark. 2003, Neves-Pereira ve ark. 2005) olgu-kontrol araştırmalarının meta-analizine göre met alleli taşıyıcılarının da artmış şizofreni riski ile ilişkili olabileceği bildirilmiştir (Kheirollahi ve ark. 2016). Daha yakın tarihli bir meta-analiz ve diğer bazı araştırmalar ise BDNF val$^{66}$met polimorfizmi ile şizofreni arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (Kawashima ve ark. 2009, Notaras ve ark. 2015a, Notaras ve ark. 2015b).

BDNF ve şizofreni ilişkisine dair yeterli kanıt bulunmamakla BDNF'nin beyin dokusundaki işlevleri (Bekinschtein ve ark. 2008, Numakawa ve ark. 2010) şizofreni patofizyolojisinde bir rolü olabileceğini düşündürmektedir (Buckley ve ark. 2011, Nurjono ve ark. 2012). Ayrıca BDNF'nin sosyal stresi düzenleyici etkisinin olduğu da düşünülmektedir (Alemany ve ark. 2011). Keza met taşıyıcılarının stresli yaşam olayları karşısında anksiyete-ilişkili davranışları ve paranoyayı daha fazla yaşantıladıkları bildirilmiştir (Chen ve ark. 2006, Simons ve ark. 2009). Öte yandan BDNF val$^{66}$met polimorfizmi ile şizofreni arasındaki ilişkinin çelişkili olması gen-çevre etkileşimlerine bağlı olabilir (van Winkel ve ark. 2010, Buckley ve ark. 2011). Bu araştırmada da BDNF val$^{66}$met polimorfizmi ile geniş psikoz fenotipi arasında bir ilişki bulunmamış olası ölçülmemiş çevresel maruziyetlere bağlı olabilir.

COMT uzun yıllardır şizofreni ve psikoz ile ilişkili olabileceği düşünülen ve bu nedenle üzerine birçok araştırma yapılan bir gendir (Lachman ve ark. 1996a, Lachman ve ark. 1996b, Hong ve ark. 1998). Ancak bulgular karmaşık ve tartışmalıdır (Munafo ve ark. 2005, Williams ve ark. 2007, Okochi ve ark. 2009). Yakın zamanlı bir meta-analizde şizofreni ile COMT val$^{158}$met polimorfizmi arasında anlamlı ilişki olabileceği ve ilişkinin bazı demografik özelliklerde (örneğin beyaz ırktan olma gibi) daha belirgin olduğu bildirilmiştir (Gonzalez-Castro ve ark. 2016). COMT enziminin prefrontal kortekste dopaminin ana düzenleyici olması (Lachman ve ark. 1996b, Chen ve ark. 2004) ve kodlandığı kromozom bölgesinin delesyonuna psikotik tabloların eşlik etmesi (Kapur 2003) COMT ile psikoz arasında ilişki olabileceğini düşündürmektedir (Tunbridge ve ark. 2004).

Öte yandan COMT val$^{158}$met polimorfizminde daha yüksek enzim aktivitesine sahip val allelinin dopamin seviyesinde görece daha fazla azalmaya, bilgi işleme süreçlerinde bozulmaya

ve dolayısıyla psikotik belirti gelişimine neden olabileceği öne sürülmüştür (Weinberger 2002, Winterer ve Weinberger 2004). Keza dorsolateral prefrontal korteks aktivitesini gösteren nörobilişsel test performansları val/val polimorfizm taşıyıcısı şizofreni hastalarında daha kötüdür (Egan ve ark. 2001, Ceaser ve ark. 2013). Öte yandan düşük enzim aktivitesi bulunan met alleli taşıyan bir bireyde dopamin düzeyi sosyal stresin de etkisiyle uzun süre yüksek kalabilir ve sonuçta da psikotik yaşantılara bir yatkınlık ortaya çıkabilir (Howes ve ark. 2004). COMT ile şizofreni arasındaki ilişki cinsiyetlere, etnik gruplara göre farklılık göstermektedir (Williams ve ark. 2007). Bu araştırmada COMT val$^{158}$met polimorfizmi ile geniş psikoz fenotipi arasında bir ilişki bulunmamış olası örneklem yetersizliği kadar sosyodemografik ve ölçülmemiş çevresel etkenlere bağlı olabilir.

Psikozlarda her iki gen polimorfimizmini bir arada inceleyen araştırmalar da bulunmaktadır (Simons ve ark. 2009). 11-15 yaş arası ergenlerde BDNF val$^{66}$met ve COMT val$^{158}$met polimorfizmleri ile psikotik yaşantılar arasında ilişki saptanmamıştır (Ramsay ve ark. 2013). BDNF ve COMT ile şizofreni hastaları, etkilenmemiş akrabaları ve sağlıklı kontroller arasında bir farklılık saptanmamıştır (Shaikh ve ark. 2011, Walshe ve ark. 2012). Ayrıca BDNF ve COMT polimorfizmleri ile şizofrenide başlangıç yaşı ve klinik belirtiler arasında da bir ilişki olmadığı bildirilmiştir (Numata ve ark. 2007).

Bu araştırmada, bazı önemli kısıtlılıklar bulunmaktadır ve bulgular bu kısıtlılıklarla birlikte değerlendirilmelidir. Birincisi araştırmanın kesitsel desende olması nedeniyle neden-sonuç ilişkisi belirlemek mümkün değildir. İkincisi örneklem seçim yöntemi nedeniyle çalışmaya katılmaya gönüllü olmayan grup içinde psikotik yaşantı yaygınlığı ve genotip özellikleri farklı olabilir Gen-fenotip ilişkisi gösteren bireyler kapsanamamış olabilir ve COMT, BDNF ile psikoz fenotipi arasındaki olası bir ilişki atlanmış olabilir. Üçüncüsü bu araştırmada saptanamayacak başka özellikler (örn. epigenetik) de genotip ile fenotip arasındaki ilişkiye dair önemli bir kısıtlılık oluşturmuş olabilir. Dördüncüsü örneklem büyüklüğü gen-çevre etkileşimi araştırmaları için görece küçük kalmış olabilir. Genetik analizler için güç analizi yapılmamış olup bu durum mevcut bir ilişkinin saptanamamasına ve tip II (örnekleme yöntemine bağlı) hataya neden olmuş olabilir. Beşincisi araştırılan genler ile psikoz fenotipi ilişkisini etkileyen bazı belirsiz çevresel etkenler bulunabilir ve bu araştırmada sözkonusu çevresel etkenler yer almamaktadır. Bu nedenle olası gen-çevre etkileşimleri de sonucu etkilemiş olabilir.

Bu kısıtlılıklarla birlikte bu araştırma geniş psikoz fenotipinin sendromal hastalıktan eşik altı yaşantılara kadar tüm görünümlerini içeren bir örneklemde BDNF ve COMT genotip dağılımının incelendiği genel toplum örneklemine dayanan ilk çalışma niteliğindedir.

## SONUÇ

BDNF ve COMT ile genş psikoz fenotipi arasındaki ilişki çelişkili ve mutemelen de karmaşıktır. Psikoz fenotipinin karmaşıklığı, beyindeki genetik etkilerin ancak dolaylı olarak incelenebilmesi ve karıştırıcı birçok faktör bulunması da net bir sonuca ulaşmanın önündeki en büyük engel konumundadır. Genotip ve psikoz fenotipi ilişkisinin araştırıldığı araştırılmalarda bulunan çelişkili sonuçlar muhtemelen gen-gen etkileşimi, gen-çevre etkileşimi, gen-gen-çevre etkileşimi gibi çok faktörlü mekanizmaların varlığıyla ilişkilidir.

***Destek bilgisi***

*Bu makale TürkSch projesinin bir parçasıdır ve TÜBİTAK 1001 Programı tarafından 107S053 ve 112S476 numaralı projeler olarak desteklenmiştir*

### KAYNAKLAR

Alemany S, Arias B, Aguilera M ve ark. (2011) Childhood abuse, the BDNF-val$^{66}$met polymorphism and adult psychotic-like experiences. Br J Psychiatry 199: 38-42.

Andrews G, Peters L (1998) The psychometric properties of the Composite International Diagnostic Interview. Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol 33: 80-8.

Bekinschtein P, Cammarota M, Katche C ve ark. (2008) BDNF is essential to promote persistence of long-term memory storage. Proc Natl Acad Sci U S A 105: 2711-6.

Binbay T, Alptekin K, Elbi H ve ark. (2012a) İzmir Kent Merkezinde Şizofreni ve Psikotik Belirtili Bozuklukların Yaşamboyu Yaygınlığı ve İlişkili Oldukları Sosyodemografik Özellikler. Turk Psikiyatri Derg 23: 149-60.

Binbay T, Drukker M, Elbi H ve ark. (2012b) Testing the psychosis continuum: differential impact of genetic and nongenetic risk factors and comorbid psychopathology across the entire spectrum of psychosis. Schizophr Bull 38: 992-1002.

Binbay T, Elbi H, Alptekin K ve ark. (2011) Psikozlarda Gen-Çevre Etkileşimi için İzmir Akıl Sağlığı Araştırması (TürkSch): Amaç ve Yöntem. Turk Psikiyatri Derg 22: 65-76.

Buckley PF, Pillai A, Howell KR (2011) Brain-derived neurotrophic factor: findings in schizophrenia. Curr Opin Psychiatry 24: 122-7.

Ceaser A, Csernansky JG ve Barch DM (2013) COMT influences on prefrontal and striatal blood oxygenation level-dependent responses during working memory among individuals with schizophrenia, their siblings, and healthy controls. Cogn Neuropsychiatry 18: 257-83.

Chen J, Lipska BK, Halim N ve ark. (2004) Functional analysis of genetic variation in catechol-O-methyltransferase (COMT): effects on mRNA, protein, and enzyme activity in postmortem human brain. Am J Hum Genet 75: 807-21.

Chen ZY, Jing D, Bath KG ve ark. (2006) Genetic variant BDNF (val$^{66}$met) polymorphism alters anxiety-related behavior. Science 314: 140-3.

Cougnard A, Marcelis M, Myin-Germeys I ve ark. (2007) Does normal developmental expression of psychosis combine with environmental risk to cause persistence of psychosis? A psychosis proneness-persistence model. Psychol Med 37: 513-27.

Çorapçıoğlu A, Aydemir Ö, Yıldız M ve ark. (1999) DSM-IV Eksen I Bozuklukları (SCID-I) için yapılandırılmış klinik görüşme, klinik versiyon. Ankara: Hekimler yayın birliği.

Egan MF, Goldberg TE, Kolachana BS ve ark. (2001) Effect of COMT Val108/158

Met genotype on frontal lobe function and risk for schizophrenia. Proc Natl Acad Sci U S A 98: 6917-22.

Egan MF, Kojima M, Callicott JH ve ark. (2003) The BDNF val[66]met polymorphism affects activity-dependent secretion of BDNF and human memory and hippocampal function. Cell 112: 257-69

Elbi H, Binbay T, Alptekin K ve ark. (2016) Psikoz Benzeri Yaşantı-Psikotik Bozukluk İlişkisi, Psikotik Bozukluğa Dönüşüm İçin Risk Faktörleri, Gen- Çevre Etkileşimi: Toplum Tabanlı Örneklemde Bir İzlem Çalışması (112S476). İzmir.

Fan JB, Zhang CS, Gu NF ve ark. (2005) Catechol-O-methyltransferase gene Val/Met functional polymorphism and risk of schizophrenia: a large-scale association study plus meta-analysis. Biol Psychiatry 57: 139-44.

First MB, Spitzer RL, Gibbon M ve ark. (1995) Structured clinical interview for DSM-IV axis I disorders. New York: New York State Psychiatric Institute.

Gonzalez-Castro TB, Hernandez-Diaz Y, Juarez-Rojop IE ve ark. (2016) The Role of a Catechol-O-Methyltransferase (COMT) val[158]met Genetic Polymorphism in Schizophrenia: A Systematic Review and Updated Meta-analysis on 32,816 Subjects. Neuromolecular Med 18: 216-31.

Hong J, Shu-Leong H, Tao X ve ark. (1998) Distribution of catechol-O-methyltransferase expression in human central nervous system. Neuroreport 9: 2861-4.

Howes OD, McDonald C, Cannon M ve ark. (2004) Pathways to schizophrenia: the impact of environmental factors. Int J Neuropsychopharmacol, 7 Suppl 1: S7-S13.

Kapur S (2003) Psychosis as a state of aberrant salience: a framework linking biology, phenomenology, and pharmacology in schizophrenia. Am J Psychiatry 160: 13-23.

Kawashima K, Ikeda M, Kishi T ve ark. (2009) BDNF is not associated with schizophrenia: data from a Japanese population study and meta-analysis. Schizophr Res 112: 72-9.

Kaymaz N ve van Os J (2010) Extended psychosis phenotype--yes: single continuum--unlikely. Psychol Med 40: 1963-6.

Kelleher I, Jenner JA ve Cannon M (2010) Psychotic symptoms in the general population – an evolutionary perspective. Br J Psychiatry 197: 167-9.

Kheirollahi M, Kazemi E, Ashouri S (2016) Brain-Derived Neurotrophic Factor Gene val[66]met Polymorphism and Risk of Schizophrenia: A Meta-analysis of Case-Control Studies. Cell Mol Neurobiol 36: 1-10.

Kılıç C, Göğüş A (1997) Uluslararası Bileşik Tanı Görüşmesi 2.1. Dünya Sağlık Örgütü ve Hacettepe Üniversitesi Tıp Fak. Psikiyatri A.D. İşbirliği Merkezi, Ankara.

Lachman HM, Morrow B, Shprintzen R ve ark. (1996a) Association of codon 108/158 catechol-O-methyltransferase gene polymorphism with the psychiatric manifestations of velo-cardio-facial syndrome. Am J Med Genet 67: 468-72.

Lachman HM, Papolos DF, Saito T ve ark. (1996b) Human catechol-O-methyltransferase pharmacogenetics: description of a functional polymorphism and its potential application to neuropsychiatric disorders. Pharmacogenetics 6: 243-50.

Linscott RJ ve van Os J (2013) An updated and conservative systematic review and meta-analysis of epidemiological evidence on psychotic experiences in children and adults: on the pathway from proneness to persistence to dimensional expression across mental disorders. Psychol Med 43: 1133-49.

Muglia P, Vicente AM, Verga M ve ark. (2003) Association between the BDNF gene and schizophrenia. Mol Psychiatry 8: 146-7.

Munafo MR, Bowes L, Clark TG ve ark. (2005) Lack of association of the COMT (Val158/108 Met) gene and schizophrenia: a meta-analysis of case-control studies. Mol Psychiatry 10: 765-70.

Neves-Pereira M, Cheung J, Pasdar A ve ark. (2005) BDNF gene is a risk factor for schizophrenia in a Scottish population. Mol Psychiatry 10: 208-12.

Notaras M, Hill R ve van den Buuse M (2015a) The BDNF gene val[66]met polymorphism as a modifier of psychiatric disorder susceptibility: progress and controversy. Mol Psychiatry 20: 916-30.

Notaras M, Hill R, van den Buuse M (2015b) A role for the BDNF gene val[66]met polymorphism in schizophrenia? A comprehensive review. Neurosci Biobehav Rev 51: 15-30.

Numakawa T, Suzuki S, Kumamaru E ve ark. (2010) BDNF function and intracellular signaling in neurons. Histol Histopathol 25: 237-58.

Numata S, Ueno S, Iga J ve ark. (2007) Interaction between catechol-O-methyltransferase (COMT) Val108/158Met and brain-derived neurotrophic factor (BDNF) val[66]met polymorphisms in age at onset and clinical symptoms in schizophrenia. J Neural Transm (Vienna) 114: 255-9.

Nurjono M, Lee J ve Chong SA (2012) A Review of Brain-derived Neurotrophic Factor as a Candidate Biomarker in Schizophrenia. Clin Psychopharmacol Neurosci 10: 61-70.

Okochi T, Ikeda M, Kishi T ve ark. (2009) Meta-analysis of association between genetic variants in COMT and schizophrenia: an update. Schizophr Res 110: 140-8.

Pelka-Wysiecka J, Wronski M, Jasiewicz A ve ark. (2013) BDNF rs 6265 polymorphism and COMT rs 4680 polymorphism in deficit schizophrenia in Polish sample. Pharmacol Rep 65: 1185-93.

Ramsay H, Kelleher I, Flannery P ve ark. (2013) Relationship between the COMT-val[158]met and BDNF-val[66]met polymorphisms, childhood trauma and psychotic experiences in an adolescent general population sample. PLoS One, 8: e79741.

Robins LN, Wing J, Wittchen HU ve ark. (1988) The Composite International Diagnostic Interview. An epidemiologic Instrument suitable for use in conjunction with different diagnostic systems and in different cultures. Arch Gen Psychiatry 45: 1069-77.

Shaikh M, Hall MH, Schulze K ve ark. (2011) Do COMT, BDNF and NRG1 polymorphisms influence P50 sensory gating in psychosis? Psychol Med 41: 263-76.

Simons CJ, Wichers M, Derom C ve ark. (2009) Subtle gene-environment interactions driving paranoia in daily life. Genes Brain Behav 8: 5-12.

Soliman F, Glatt CE, Bath KG ve ark. (2010) A genetic variant BDNF polymorphism alters extinction learning in both mouse and human. Science 327: 863-6.

StataCorp (2011) Stata Statistical Software: Release 12. College Station, TX: StataCorp LP.

Topuzoglu A, Binbay T, Ulas H ve ark. (2015) The epidemiology of major depressive disorder and subthreshold depression in İzmir, Turkey: Prevalence, socioeconomic differences, impairment and help-seeking. J Affect Disord 181: 78-86.

Tunbridge E, Burnet PW, Sodhi MS ve ark. (2004) Catechol-o-methyltransferase (COMT) and proline dehydrogenase (PRODH) mRNAs in the dorsolateral prefrontal cortex in schizophrenia, bipolar disorder, and major depression. Synapse 51: 112-8.

van Os J (2014) The many continua of psychosis. JAMA Psychiatry 71: 985-6.

van Os J ve Kapur S (2009) Schizophrenia. Lancet 374: 635-45.

van Os J, Kenis G ve Rutten BP (2010) The environment and schizophrenia. Nature 468: 203-12.

van Winkel R, Esquivel G, Kenis G ve ark. (2010) REVIEW: Genome-wide findings in schizophrenia and the role of gene-environment interplay. CNS Neurosci Ther 16: e185-92.

Walshe M, Vassos E, Picchioni M ve ark. (2012) The Association between COMT, BDNF, and NRG1 and Premorbid Social Functioning in Patients with Psychosis, Their Relatives, and Controls. Scientifica (Cairo), 2012: 560514.

Weinberger DR (2002) Schizophrenia, the prefrontal cortex, and a mechanism of genetic susceptibility. Eur Psychiatry 17 Suppl 4: 355s-62s.

Williams HJ, Owen MJ ve O'Donovan MC (2007) Is COMT a susceptibility gene for schizophrenia? Schizophr Bull 33: 635-41.

Winterer G ve Weinberger DR (2004) Genes, dopamine and cortical signal-to-noise ratio in schizophrenia. Trends Neurosci 27: 683-90.